

### **Rezumat**

Analiza rezultatelor tratamentului a 12 pacienți cu cancer colonic complicat cu perforație diastatică, tratați în perioada anilor 1995-2006 în Institutul Oncologic din Moldova, demonstrează utilitatea intervențiilor chirurgicale seriate (tip Zeidler-Schloffer) în conduita chirurgicală la acest contingent de pacienți.

### **Summary**

Analyzing the treatment of 12 patients with colon cancer complicated with diastatic perforation, treated in MOI, during the period 1995-2006 showed that the sequential surgical operations type, Zeiden-Schloffer the fact that they increase the treatment of patients with advanced colorectal cancer with diastatic perforation of the colon.

## **ASPECTE CONTEMPORANE ALE CHIMIOTERAPIEI CANCERULUI COLORECTAL AVANSAT**

**Aurelia Cazacu**, medic ordinator, Institutul Oncologic din Moldova

În prezent după incidență cancerul colorectal (CCR) este plasat pe locul al 4-lea, la nivel mondial mai frecvent fiind depistat în America de Nord, Noua Zeelandă, Australia în nordul și vestul Europei, mai rar în Africa, Asia (exceptând Japonia) și America de Sud. Din cele 2,9 mil. de noi cazuri de cancer depistate în Europa în anul 2004 cancerul colorectal constituia aproximativ 13% și reprezintă 11,9% din decese. Incidența brută în Uniunea Europeană este de 58, iar mortalitatea de 30 cazuri la 100000 de locuitori [1]. Creșterea incidenței prin cancer colonic și rectal se explică, mai ales, prin îmbătrânirea populației; majoritatea cancerelor noi sunt înregistrate la persoanele cu vârsta peste 60 de ani, iar conform datelor din literatura de specialitate 40% din pacienți au vârsta peste 75 de ani. La aproximativ 25% din pacienții diagnosticați inițial cu cancer al colonului, acesta s-a înregistrat în stadiul IV de boală. Din nefericire chiar după cel mai bun tratament adjuvant, la 50% din pacienții aflați inițial în stadiile I, II sau III boala a evoluat într-un interval de 2 ani prin recidivă locoregională sau metastaze la distanță.

În Republica Moldova în incidența morbidității prin cancer colorectal se remarcă o creștere constantă: în 1999 constituind 15,3 la 100000, iar în 2004 - 21,1, în 2003 - 23,5 cazuri, plasându-se pe locul V după incidență printre maladiile oncologice în general și pe locul II printre tumorile tractului gastrointestinal, cedând neesențial cancerului gastric. De remarcat prevalența pacienților cu stadii avansate (aproximativ 33% bolnavi cu stadiul IV), de aceea atât depistarea precoce, cât și tratamentul formelor metastatice ale maladiei în cauză reprezintă probleme actuale.

Supraviețuirea pacienților cu CCR metastatice netratați este de 5-6 luni. Chimioterapia cancerului de colon a debutat cu introducerea în clinică a pirimidinelor fluorinate: 5-Fluorouracil (5-FU) și Fluoxiuridina [3], iar întreaga istorie a chimioterapiei CCR, practic, a evoluat în jurul antimetabolitului antipirimidinic 5-FU [4].

Rata de răspuns obiectiv al tumorilor de colon raportate după monochimioterapia cu 5-FU a fost de 20-30%, cu durate medii de 4-6 luni, fără o dovadă a prelungirii supraviețuirii. Acest răspuns a fost ameliorat cu circa 25% atunci când s-a asociat acidul folinic (LV) pentru a modula activitatea 5-FU [5]. Modularea 5-FU cu LV determină o creștere nesemnificativă a supraviețuirii asociate cu creșterea toxicității. Utilizarea 5-FU/LV a fost prima linie de tratament al CCR metastatic în perioada 1980-2002 [6,7], contribuind la creșterea semnificativă a procentelor de răspuns, dublate prin asocierea LV cu 5-FU în comparație cu 5-FU singur, însă fără ameliorarea esențială a supraviețuirii [8].

După mulți ani de stagnare, tratamentul CCR a făcut progrese semnificative, datorită noilor remedii care s-au adăugat într-un timp relativ scurt la arsenalul terapeutic al CCR metastatic: Irinotecan, Oxaliplatin, Capecitabina și anticorpii monoclonali Bevacizumab și Cetuximab [9].

Oxaliplatinul induce rate de răspuns de 21% la pacienții netratați anterior. În asociație cu 5-FU/LV în tratamentul cronomodulat, sau ca perfuzie convențională, Oxaliplatinul a demonstrat o activitate antitumorală crescută. Două studii randomizate au arătat că asocierea Oxaliplatinului cu 5-FU/LV (regimurile numite FOLFOX) determină rate crescute de răspuns (53% vs. 16%), timp de progresie tumorală mai mare (8,7 luni vs. 6,1 luni), dar nici o diferență în supraviețuirea generală (19,4 luni vs. 19,9 luni [11]. Din datele actuale, asocierea de Oxaliplatin cu 5-FU/LV (FOLFOX4, FOLFOX 6) în prima linie de tratament determină creșterea ratelor de răspuns și a timpului de progresie tumorală [1,4,9,12].

Irinotecanul, ca agent unic, a fost utilizat în doze și protocoale variate. Cele mai frecvente regimuri, Irinotecanul în doză de 350 mg/m<sup>2</sup>, administrat o dată la fiecare 3 săptămâni sau 100-125 mg/m<sup>2</sup> de 3 ori pe săptămână, au determinat rate de răspuns de 24% și, respectiv, de 29% [10]. Două studii recente au demonstrat o activitate crescută a Irinotecanului în asociație cu 5-FU/LV (IFL, FOLFIRI) comparativ cu 5-FU/LV singur: rate majorate de răspuns, creșterea timpului de progresie tumorală și a timpului mediu de supraviețuire (14,6 luni vs. 12,6 luni) [10,11]. De remarcat faptul că în ambele studii s-au obținut nu numai creșterea ratelor de răspuns și a timpului de progresie, ci și o ameliorare semnificativă a supraviețuirii.

Evaluarea tratamentului CCR a indicat o prelungire graduală a supraviețuirii mediane la pacienții cu boală metastatică, de la aproximativ 1 an cu 5-FU singur până la 16-20 de luni cu asociația FOLFOX 4 și la mai mult de 20 de luni cu asociațiile FOLFOX 6 și FOLFIRI [4,10]. Polichimioterapia cu Irinotecan și Oxaliplatin cu 5-FU/LV ameliorează semnificativ rezultatele în termenele ratelor de răspuns, timpului până la progresie și supraviețuirea mediană față de 5-FU/LV singur. În fiecare din cele trei mari studii randomizate menționate, asocierea Irinotecanului sau Oxaliplatinului cu 5FU/LV a determinat o ameliorare a ratelor de răspuns cu circa 20% și cu 2-3 luni supraviețuirea mediană [13].

Într-un studiu de mari dimensiuni realizat de the North Central Cancer Treatment Group (NCCTG)/ Intergroup N9741 au fost incluși pacienți cu CCR avansat, tratați prin administrarea săptămânală în bolus de IFL (Irinotecan, 5-FU, LV), FOLFOX4 (Oxaliplatin, 5-FU, LV) sau IROX (Oxaliplatin, Irinotecan). Regimul FOLFOX4 a demonstrat, după o urmărire de 20,4 luni, o supraviețuire mediană de 9,8 luni, cea mai lungă obținută în prezent cu agenții chimioterapici [12]. Ratele de răspuns și timpul până la progresie au fost, de asemenea, semnificativ superioare pentru FOLFOX 4 vs. regimul cu Irinotecan [9].

Un studiu multicentric FOCUS (Anglia) a comparat chimioterapia secvențială cu administrarea concomitentă, în cele trei brațe ale acestui studiu fiind incluși 2135 de pacienți tratați fie secvențial cu 5-FU/LV urmat de asocierea altor citostatice la momentul progresiei, fie cu asociere per primam. Terapia dublă concomitentă determină o creștere a ratei de răspuns și a timpului până la progresarea bolii. Supraviețuirea mediană în administrarea secvențială a fost de 13,7 luni, comparativ cu administrarea concomitentă – 14,8 și respectiv 16,4 luni (diferențele nu au fost semnificative statistic) [13].

În studiile menționate, un număr mai mare de pacienți care au primit FOLFOX ca tratament de prima linie au fost eligibili pentru rezecția completă a bolii metastatice comparativ cu pacienții care au primit asociații cu Irinotecan. Regimul FOLFOX 4 a fost promulgat ca standard de tratament de linia I pentru CCR metastatic după rezultatele studiului european C95 și ale celui american N9741, care i-au demonstrat superioritatea față de 5-FU/LV și 5-FU/LV bolus+ Irinotecan, respectiv [4].

Noile asociații prezintă toxicitate înaltă față de monoterapie. Astfel, asocierea Irinotecan determină diaree severă, alopecie și creșterea moderată a incidenței neutropeniei. Reducerea dozelor în asocierea IFL (Irinotecan 100 mg/m<sup>2</sup>, LV 20 mg/m<sup>2</sup>, 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> săptămânal, 6 săptămâni) cauzează reducerea incidenței diareei, deshidratării, neutropeniei și infecției, cu eficacitate similară regimului inițial. Administrarea asociației IFL în bolus determină rate mai crescute de diaree, neutropenie și decese toxice [1,4,9].

Oxaliplatinul crește incidența diareei și neutropeniei față de 5-FU/LV, dar cea mai frecventă toxicitate secundară a regimului Oxaliplatin/5-FU/LV este neuropatia, care survine cu frecvență

crescută la doze cumulative de 700 mg/m<sup>2</sup>. Dublarea impresionantă a supraviețuirii mediane de la 10 până la 20 de luni prin utilizarea noilor agenți nu reflectă numai ameliorarea ratelor de răspuns și a timpului până la progresie, dar și posibilitatea reală a existenței unei terapii de linia a doua în CCR metastatice [10]. Din nefericire, circa 30% din pacienții cu CCR metastatice nu sunt capabili să tolereze un tratament de linia a doua.

Deoarece ratele de răspuns și supraviețuire sunt similare cu asociațiile de Irinotecan sau Oxaliplatin, terapia va fi individualizată în funcție de necesitățile pacienților, alegându-se între riscul de neuropatie (cu Oxaliplatin) și cel de diaree (Irinotecan). Un număr mare de pacienți tratați cu asociația FOLFOX pot beneficia de metastazectomie hepatică, cu speranța prelungirii supraviețuirii. Totuși dacă neuropatia determină o scădere severă a calității vieții, se va opta pentru asociația FOLFIRI. Dacă neurotoxicitatea ar putea fi tratată sau FOLFOX reintrodus după remisiunea acesteia, potențialul FOLFOX ar putea fi superior regimului FOLFIRI [4].

Relativ recent, pe scena clinică s-au impus fluoropirimidinele orale precum Uracil/Tegafur (UFT) și Capecitabina. Fluoropirimidinele orale sunt la fel de active ca fluoropirimidinele intravenoase: UFT și Capecitabina sunt cele și cele mai frecvent utilizate. Acestea sunt administrate timp de săptămâni și mimează perfuzia continuă cu 5-FU. În studiile de fază I, atât Capecitabina, cât și UFT asociat cu LV induc răspunsuri obiective similare cu administrarea standard în bolus a asociației 5-FU/LV [14].

UFT este o asociație de Uracil și Tegafur într-un raport molar fix (4:1). Uracilul este un substrat normal pentru dihidropirimidin-dehidrogenază și blochează competitiv activitatea enzimei, permițând absorbția Tegafurului, activ în concentrațiile plasmatice ale 5-FU. UFT este obișnuit administrat P.O. cu LV. 200 de pacienți au fost randomizați în două studii cu UFT/ LV vs. 5-FU/LV în bolus. Nu s-au observat diferențe în ratele de răspuns obiectiv (12% și 11% pentru UFT/LV; 15% și 9% pentru 5-FU/LV) și timpul de progresie (de cca 3,5 luni) [15].

Capecitabina este o fluoropirimidină-carbamate, precursor al 5-FU, ce poate fi absorbită prin mucoasa intestinală și este convertită la 5-FU prin trei etape enzimaticе. Șase studii mari randomizate au demonstrat acțiunea similară a Capecitabinei cu administrarea intravenoasă în bolus a 5-FU/LV, în CCR avansate [16,17].

În două studii randomizate, cu peste 600 de pacienți în fiecare grup, comparând Capecitabina cu administrarea în bolus de 5-FU/LV, Capecitabina a indus 27%, respectiv 23% rate de răspuns obiectiv, față de asocierea 5-FU/LV (cu rate de răspuns de 18% și respectiv 15,3%). Timpul de progresie tumorală (circa 5 luni) și de supraviețuire (13 luni) a fost similar pentru cele două protocoale. Fluoropirimidinele orale prezintă avantaje față de 5-FU/LV intravenos în termenii toxicității și calității vieții. Studii de fazele I și II compară în prezent asocierea Capecitabinei sau UFT/LV cu Irinotecan sau Oxaliplatin [18,19]. Capecitabina a demonstrat o tendință puternică de ameliorare a supraviețuirii fără boală comparativ cu administrarea în bolus a 5-FU/LV, în timp ce supraviețuirea fără recidivă și supraviețuirea generală este similară cu 5FU/LV în bolus [19].

Asocierea de Capecitabină la Oxaliplatin (XELOX) prezintă un profil de siguranță similar cu FOLFOX și superior asociației FLOX. Demonstrând o eficacitate similară, toxicități diferite și facilitatea administrării, Capecitabina este preferabilă dintre fluoropirimidinele orale în CCR metastatice. Evoluția tratamentului în CCR metastatice s-a concretizat într-o prelungire graduală a supraviețuirii mediane la pacienții cu boală metastatică de la aproximativ 1 an cu 5-FU singur de la 16 până la 20 de luni pentru FOLFOX 4.

Rezultatele relativ impregnate ale noilor medicații în cancerle CCR metastatice concretizate în dublarea supraviețuirii mediane de la 10 luni până la 20 de luni, relectată în ultimile studii clinice, deschide perspectiva disponibilității unor medicații active și în linia a II-a de tratament [9].

Exemple de agenți cu acțiune pe ținte moleculare în CCR sunt: factorul epidermal de creștere (Epidermal Growth Factor – EGF), factorul de creștere al endoteliului vascular (Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF) și inhibitorii de ciclooxygenază 2 (COX2).

Bevacizumabul este un anticorp monoclonal uman recombinat, care se fixează pe receptorul VEGF. Această legătură blochează activarea receptorului, care inițiază cascada angiogenezei, stimulând

celulele endoteliale să prolifereze, să se dividă și să formeze noi vase de sânge. În CCR, VEGF este exprimat în 60-100% din cazuri și este corelat cu un prognostic nefavorabil [20]. Bevacizumabul plus 5FU/LV în linia I de tratament a demonstrat: rate de răspuns de 17% în monoterapie și 40% în asociere cu chimioterapia; timp de progresie de 5,2 vs. 9,0 luni și timp median de supraviețuire de 13,8 vs. 21,5 luni, respectiv [21]. Studiile de faza III cu Irinotecan și 5-FU/LV combinat cu Bevacizumab vs. placebo, în prima linie de tratament al CCR metastatice, au confirmat avantajul de supraviețuire mediană de 20,3 vs. 15,6 luni ( $p < 0,001$ ) și de supraviețuire la 1 an de 74,3% vs. 63,4% ( $p = 0,001$ ) [22]. Un alt studiu de faza III cu 5-FU/LV plus Bevacizumab sau placebo în prima linie de tratament a CCR metastatic a confirmat avantajul de supraviețuire de 16,6 vs. 12,9 luni ( $p = 0,16$ ) și în termenii timpului până la progresie de 9,2 vs. 5,5 luni ( $p = 0,0002$ ) [23].

Monoterapia cu Bevacizumab nu este eficace, dar acesta potențează activitatea antitumorală a agenților activi. Asocierea Bevacizumabului la Irinotecan și 5-FU/LV în bolus (IFL, regimul Saltz) ameliorează semnificativ supraviețuirea mediană generală comparativ cu regimul Saltz plus placebo (20,3 luni vs. 15,6 luni,  $p < 0,001$ ). Asocierea Bevacizumabului la 5-FU/LV ameliorează substanțial supraviețuirea fără boală comparativ cu 5-FU/LV singur, dar nu ameliorează supraviețuirea generală. Într-o analiză combinată a trei studii cu 5-FU/LV sau bolus 5-FU/LV plus Bevacizumab s-a demonstrat o ameliorare semnificativă a supraviețuirii la pacienții tratați cu 5-FU/LV/Bevacizumab. Sunt în curs de elaborare studii privind asocierea Irinotecan/5-FU/LV perfuzie continuă cu Bevacizumab. În studiile de faza III, ca tratament de salvare (linia a doua), Bevacizumabul în asociație cu FOLFOX 4 vs. FOLFOX 4 singur a demonstrat o creștere a supraviețuirii de 12,5 vs. 10,7 luni ( $p = 0,0024$ ) [25]. Două studii de faza III susțin introducerea Bevacizumabului în linia I de tratament. Primul a comparat IFL cu sau fără Bevacizumab 5 mg/kg bisăptămânal; brațul al treilea (cu asocierea FU/LV) a fost închis prematur, după ce nu s-a constatat o toxicitate crescută a asociației IFL/Bevacizumab. Asocierea Bevacizumabului determină o creștere semnificativă a supraviețuirii (de la 15,6 luni cu IFL singur până la 20,3 luni cu IFL/Bevacizumab), a ratelor de răspuns (de la 34,8% până la 44,8%) și a timpului până la progresia bolii (de la 6,2 luni până la 10,6 luni). De remarcat faptul că prelungirea cu 4,7 luni a supraviețuirii prin asocierea de Bevacizumab este similară cu beneficiul de supraviețuire al FOLFOX față de IFL în studiul N9741 (19,5 luni vs. 14,8 luni).

Asocierea Bevacizumabului la prima și a doua linie de polichimioterapie ameliorează semnificativ ratele de răspuns, intervalul până la progresie și supraviețuirea generală la pacienții cu cancer colorectal, dar nu fără efecte toxice. Studii de fazele I, II și III au demonstrat o creștere a riscului de sângerare, tulburări de coagulare, hipertensiune și perforație intestinală la pacienții tratați cu inhibitori de angiogeneză. Bevacizumabul este asociat cu creșterea evenimentelor trombotice intraarteriale (sindrom coronarian acut, sindrom ischemic tranzitor și infarct) de la 2,5% până la 5%. Pacienții cu risc crescut pentru aceste evenimente sunt cei cu antecedente de tromboembolism arterial și cu vârste peste 65 de ani.

EGF este o componentă importantă a semnalelor ce promovează diviziunea celulară, invazia și angiogeneza. Expresia receptorului factorului de creștere epidermal (EGFR) apare la 50-60% din CCR și reprezintă un factor predictiv negativ al supraviețuirii [26]. Inhibitori ai receptorului EGF, precum anticorpul monoclonal C225 (Cetuximab) și inhibitorul receptorului tirozinkinazic al EGF numit ZD1839 (Gefitinib), au fost testați în studii de faza II. Activitatea Cetuximab a fost demonstrată într-un studiu de fază II pe 121 la care au participat pacienți cu CCR metastatice refractare la tratamentul cu Irinotecan; s-au obținut rate de răspuns de 22% prin asocierea Cetuximabului la Irinotecan [27].

Cetuximab este un anticorp monoclonal cu specificitate înaltă și afinitate crescută pentru EGFR, care determină o inhibiție directă a angiogenezei secundare inhibării VEGF, IL-8 și expresiei  $\beta$ -FGF. Preparatul este o moleculă activă în CCR, dar particularitatea sa este aceea că reversează rezistența celulară la Irinotecan. Un studiu de faza II a demonstrat rate de răspuns de 17% în asociație cu Irinotecan la pacienții pretratați și refractari la Irinotecan și 5-FU [28]. Un alt studiu randomizat de fază II a explorat posibilitățile asocierii Irinotecan  $\pm$  Bevacizumab/Cetuximab în CCR refractare la Irinotecan; rezultatele au demonstrat că ambele combinații sunt tolerabile și eficace, răspunsul



parțial fiind de 35% și 23%, iar timpul până la progresie a bolii respectiv de 5,8 și 4,0 luni [29]. Un studiu de faza III a evaluat Cetuximabul singur vs. Cetuximab/Irinotecan în CCR refractare la Irinotecan; ratele de răspuns au fost de 10,8% vs. 22,9% ( $p=0007$ ), timpul median până la progresie de 1,5 vs. 4,1 luni ( $p<0,001$ ) și timpul mediu de supraviețuire de 6,9 vs. 8,6 luni ( $p=0,48$ ) [30, 31]. Cetuximab este bine tolerat; cele mai frecvente efecte secundare sunt reacțiile cutanate acneiforme, caracteristice majorității inhibitorilor de EGFR. Important este că efectele secundare nu au crescut prin administrarea chimioterapiei în asociație cu Cetuximab[33].

În ultimul timp au fost lansat conceptul OPTIMOX-1 prin suspendarea temporară a oxaliplatinului în scopul evitării reacțiilor adverse severe. Acest procedeu a precedat utilizarea Bevacizumabului, regimul FOLFOX, era utilizat un anumit număr de cicluri cu menținerea infuziei 5-FU/LV pentru 6 luni cu reluarea ulterioară a administrării Oxaliplatinului. În trialul OPTIMOX-1 au fost incluși 620 de pacienți, remarcându-se descreșterea incidenței reacțiilor adverse neurotoxice de gradul III (de la 18% la 13%) fără diferențe în eficacitate.

La ASCO 2006 conceptul OPTIMOX a fost luat drept bază pentru lansarea întrebării: cât timp trebuie menținută chimioterapia și care ar fi durata perioadelor libere de tratament chimioterapic. Trialul OPTIMOX-2 efectuat pe 600 de pacienți în Franța (faza III), cu introducerea Bevacizumabului a fost relansat din faza a II-a cu includerea în studiu a încă 200 de pacienți, iar drept obiectiv primar era stabilirea duratei controlului maladiei calculate prin sumarea duratei perioadei fără progresare, cu inducerea regimului FOLFOX inițial și reintroducerea ulterioară a FOLFOX. Datele trialelor arată că în cazul chimioterapiei continui durata perioadei de până la progresare este mai mare (8,7 luni vs 6,9 luni), însă durata controlului maladiei este aproape identică (12,9 luni vs 11,7 luni). Deoarece trialul OPTIMOX-2 a fost efectuat, în mare măsură până la introducerea în schemele standard a agenților cu acțiune pe ținte moleculare, rezultatele lor nu pot fi completamente transferate în clinică, însă datele lor arată că perioadele libere de tratament chimioterapic ar fi oportune, în special la pacienții cu evoluție favorabilă [34].

Modelul optim de administrare a noilor agenți nu este deocamdată clar, fiind susceptibil să rămână astfel în următorii ani. O problemă deosebit de importantă, mai ales pentru țările cu buget limitat, este aceea a prețului crescut al acestor noi medicații[33]. Terapeuții care tratează CCR metastatic vor trebui să se bazeze și în continuare pe raționamentul clinic pentru a realiza un echilibru între eficacitate, prețul de cost și resursele sociale disponibile.

### Bibliografie selectivă

1. Libutti S.K., Salty L.B., Rustigi A.K. et al., *Cancer of the colon*. în: De Vita VT Jr., Hellman S, Rosenberg SA, editors., *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 7th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, p. 1061-1109.
2. Miron L., *Chimioterapia cancerelor colorectale*, în: Stanciu C. editor. "Cancerul colorectal: epidemiologie, clinică, prevenție". Iași: Editura „Gr.T. Popa”; 2003, p. 262-294.
3. Benson AL. *Carcinomas of the gastro-intestinal tract*, în: Skeel RT editor. *Handbook of cancer chemotherapy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2003. p. 231-293.
4. de Grammont A., *Management of different lines of treatment in metastatic colorectal cancer*, în: "Proceedings Book of the 17th International Congress on Anti-Cancer Treatment". Paris, Franța; 2006, p. 147-152.
5. Poon M., O'Connell M., Wieand H. et al., *Biochemical modulation of fluorouracil with leucovorin: confirmatory evidence of improved therapeutic efficacy in advanced colorectal cancer*. J Clin Oncol., 1991; 9(11): 1967-1972.
6. Laufman L., Bukowski R.M., Collier M.A. et al., *A randomized, double-blind trial of fluorouracil plus placebo versus fluorouracil plus oral leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer*. J Clin Oncol., 1993; 11(10): 1888-1893.
7. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. *Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate*. J Clin Oncol., 1992; 10(6): 896-903.

8. Piedbois P., Michiels S., *Survival benefit of 5FU/LV over 5FU bolus in patients with advanced colorectal cancer: an updated meta-analysis based on 2751 patients*. Proc Am Soc Clin Oncol., 2003;22.
9. Kelly H., Goldberg R.M., *Systemic therapy for metastatic colorectal cancer: current options, current evidence*, J Clin Oncol., 2005; 23(20): 4553-4560.
10. Conti J.A., Kemeny N.E., Saltz L.B. et al., *Irinotecan is an active agent in untreated patients with metastatic colorectal cancer*, J Clin Oncol. 1996; 14(3): 709-715.
11. Goldberg R.M., Sargent D.J., Morton R.F. et al., *A randomized controlled trial of Fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colon cancer*, J Clin Oncol., 2004; 22(1): 23-30.
12. de Grammont A., *Overview on the management of advanced colorectal cancer*, in: "Proceedings Book of The 15th International Congress on Anti-Cancer Treatment", Paris, Franța; 2004. p. 35-38.
13. Maugan T., *Fluorouracil, Oxaliplatin, CPT-11, use and sequencing in advanced colorectal cancer*, The UK MRC FOCUS (CR08) Trial GI Cancer Symposium, Hollywood; 2005. A 165.
14. Pazdur R., Lasserre Y., Rhodes V. et al., *Phase II trials of uracil and tegafur plus oral leucovorin: an effective oral regimen in the treatment of metastatic colorectal cancer*, J Clin Oncol., 1994; 12(11): 2296-2300.
15. Douillard J.Y., Hoff P.M., Skillings J.R. et al., *Multicenter phase III study of uracil/tegafur and oral leucovorin versus fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer*, J Clin Oncol., 2002; 20(17): 3605-3616.
16. Schuller J., Cassidy J., Dumont E. et al., *Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration to colorectal cancer patients*, Cancer Chemother Pharmacol., 2000; 45(4): 291-297.
17. Van Cutsem E., Findlay M., Osterwalder B. et al., *Capecitabine, an oral fluoropyrimidine carbamate with substantial activity in advanced colorectal cancer: results of a randomized phase II study*, J Clin Oncol., 2000; 18(6):1337-1345.
18. Hoff P.M., Ansari R., Batist G. et al., *Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study*, J Clin Oncol., 2001; 19(8): 2282-2292.
19. Thomas A.L., Morgan B., Dreys J. et al., *Vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: PTK787/ZK 222584*, Semin Oncol., 2003; 30(3 Suppl 6): 32-38.
20. Fox S.B., Gasparini G., Harris A.L., *Angiogenesis; pathological prognostic and growth factor pathway and their link to trial design and anticancer drugs*, Lancet Oncol., 2001; 2(5): 278-289.
21. Mass R.D., Fyfe G., Hambleton J. et al., *Bevacizumab in combination with 5-FU/leucovorin improves survival in patients with metastatic colorectal cancer: a combined analysis*, J Clin Oncol., 2004; ASCO Annual Meeting Proceedings, 22: 274.
22. Kabbinar H., *Bevacizumab to prolong progression free survival in first line colorectal cancer in subjects who are not suitable candidates for first lines CPT-11*, Proc ASCO, 2004; 2004.
23. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W., Cartwright T., Hainsworth J., Heim W., Berlin J., Baron A., Griffing S., Holmgren E., Ferrara N., Fyfe G., Rogers B., Ross R., Kabbinavar F., *Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil and Leucovorin for metastatic colorectal cancer*, N Engl J Med., 2004; 3; 350(23): 2335-2342.
24. Mitchell E.P., *High dose bevacizumab in combination with FOLFOX 4 improves survival in patients with previously treated advanced colorectal cancer; results from ECOG study E3200*, Gastrointestinal Cancer Symposium, Hollywood USA; 2005.
25. Giantonio B.J., Catalano P.J., Meropol N.J. et al., *High dose bevacizumab in combination*

with FOLFOX4 improves survival in patients with previously treated advanced colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200, Gastrointestinal Cancer Symposium, Hollywood USA; 2005.

26. Van Custe E., Labianca R., *Targeted therapies for patients with advanced colorectal cancer: focus on cetuximab*, Targ Oncol 2006; 2: 2 -12.

27. Saltz L., Rubin M., Hochster H. et al., *Cetuximab (IMC-C225) plus irinotecan (CPT-11) is active in CPT-11-refractory colorectal cancer (CRC) that expresses epidermal growth factor receptor (EGFR)*, Proc Am Soc Clin Oncol., 2001; 20.

28. Saltz L.B., Meropol N.J., Loehrer P.J. Sr, Needle M.N., Kopit J., Mayer R.J., *Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor*, J Clin Oncol., 2004; 22(7): 1201-1208.

29. Rosenberg A.H., Loehrer P.J., Needle M.N. et al., *Erbix (IMC-C225) plus weekly irinotecan (CPT-11), fluorouracil (5FU) and leucovorin (LV) in colorectal cancer (CRC) that expresses the epidermal growth factor receptor (EGFR)*, Proc Am Soc Clin Oncol., 2002; 135.

30. Cunningham D., Humblet Y., Siena S. et al., *Cetuximab (C225) alone or in combination with irinotecan (CPT-11) in patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-positive, irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer (MCRC)*, American Society of Clinical Oncology Annual Meeting. 2003; 252.

31. Van Laethem J.L., Raoul J.L., Mitry E. et al., *Cetuximab (C225) in combination with biweekly irinotecan (CPT-11), infusional 5-fluorouracil (5-FU) and folinic acid (FA) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (CRC) expressing the epidermal growth factor receptor (EGFR). Preliminary safety and efficacy result.*, Proc Am Soc Clin Oncol., 2003; 22.

32. Miron L., *Tratamentul sistemic al cancerelor colo-rectale. Standardele actuale și perspective*, Revista Medico-Chirurgical., 2003; 107(4): 752-775.

33. Miron L., Marinca M., *Tratamentul sistemic al cancerului colorectal metastatic: standarte actuale opțiuni viitoare. Jurnalul de Chirurgie, Nr. 3; 2006, vol. II, Iasi, 260-267.*

34. Grothey A., *First-line therapy of metastatic colorectal cancer*. CMPMedica, The Oncology Group, 2006; 15-34.

### Rezumat

Incidența prin cancer colorectal în majoritatea țărilor este în continuă creștere, iar ponderea formelor avansate este înaltă. Chimioterapia cancerului de colon a evoluat în jurul antimetabolitului FU. Rata de răspuns s-a ameliorat cu circa 25% atunci când s-a asociat acidul folinic (LV) pentru a modula activitatea 5-FU. După mai mulți ani de stagnare tratamentul CCR s-au obținut progrese semnificative, datorită noilor remedii care s-au adăugat într-un timp relativ scurt la arsenalul terapeutic al CCR metastatic: Irinotecan, Oxaliplatin, Capecitabina, Tegafur și anticorpii monoclonali Bevacizumab și Cetuximab.

### Summary

The incidence of colorectal cancer (CRC) is increasing in the most parts of the world and the rate of advanced cases is high. For over 30 years, 5- fluorouracil (5-FU) has been the base of systemic cytotoxic chemotherapy, but the advent of new cytotoxic agents in recent years has been widened treatment options. Oxaliplatin and irinotecan enriched the arsenal of chemotherapy agents, in addition to leucovorin (LV) modulated 5-FU, what permit to improve response rate and survival over 5-FU/LV alone. In addition, oral fluoropyrimidines including capecitabine and UFT were demonstrated to be of similar efficacy as bolus 5-FU/LV. More recently, clinical trials showed that targeted therapy is valuable for the treatment of metastatic colorectal cancer. Median survival has been improved again with the combination of chemo- and targeted therapies.